

# Elongator 复合物：一种新的参与转录延伸的组蛋白乙酰转移酶

李 芬<sup>1,2</sup> 陆 军<sup>2</sup> 黄百渠<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>河南师范大学生命科学学院, 新乡 453007; <sup>2</sup>东北师范大学遗传与细胞研究所, 长春 130024)

**摘要** 由6个亚基组成的Elongator复合物是RNA聚合酶II(RNA polymerase II, RNAPII)全酶的一个重要组成部分, 它可以与高度磷酸化的RNAPII相结合, 其Elp3亚基具有组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)活性, 在以染色质为模板的转录延伸中发挥重要作用。Elongator是目前发现的第一个参与转录延伸的HAT复合物。

**关键词** Elongator复合物; Elp3; 组蛋白乙酰转移酶; 转录延伸

细胞对外部刺激作出的每一个反应几乎都涉及到染色质构形和活性的改变, 这一改变是通过修饰组蛋白, 变换组蛋白密码, 影响特定基因表达实现的。因此对组蛋白转录后修饰在基因表达调控中功能的研究具有药物开发的战略意义, 多种组蛋白修饰酶已成为相关疾病治疗的靶目标。比如, 组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylases inhibitor, HDI)已应用于临床治疗多种肿瘤。

参与组蛋白修饰的酶根据其作用不同而分类: 如组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)可以将乙酰基团转到组蛋白上; 组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDAC)可以去除氨基酸上的乙酰基团; 组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferase, HMT)可以将甲基基团转移到组蛋白上; 2004年12月, Shi等<sup>[1]</sup>首次发现组蛋白去甲基化酶(histone demethylase, HDM)赖氨酸特异性去甲基酶1(lysine-specific demethylase 1, LSD1)可通过保持未甲基化的组蛋白, 抑制特殊基因的表达。细胞内多组不同氨基酸修饰标记对应于不同的生物学过程, 它可以作为调节因子的作用位点, 也可以用来改变染色质结构。

在很长一段时间里, 组蛋白乙酰化一直被认为是与转录的激活有关, 而绝大多数已知的HAT也被认为是在转录起始之前起作用。然而近年来一种在转录延伸中具有功能的HAT——Elongator复合物引起研究者的广泛关注。

## 1 Elongator 复合物的发现

早在1992年, Travers<sup>[2]</sup>就推测在RNA聚合酶II(RNA polymerase II, RNAPII)控制的以染色质为模板的转录延伸过程中可能有HAT的参与, 因为已有研究证实模板上核小体的存在会抑制转录的延伸<sup>[3,4]</sup>。1998年Tse等<sup>[5]</sup>发现乙酰化修饰可以削弱这种抑制作用。但是这期间一直没能鉴定出具有HAT活性的蛋白质因子以证明该作用的存在。

1999年, Otero等<sup>[6]</sup>在研究RNAPII复合物各成分的性质时, 发现从酵母染色质的RNAPII/DNA/RNA三元复合物中分离得到的RNAPII与一种蛋白质复合物紧密结合, 该复合物由150、90和60 kDa三个亚基组成, 在酵母细胞中的含量和RNAPII一样丰富, 它与RNAPII的稳定结合需要RNAPII的C末端结构域的高度磷酸化, 他们将这种蛋白质因子命名为Elongator复合物。进一步实验证实Elongator复合物的第三个亚基即60 kDa的Elp3是一种组蛋白乙酰转移酶, 其氨基酸序列在真核生物中高度保守<sup>[7]</sup>。随后的研究表明, 该复合物实际上有6个亚基组成, 除上面提到的三亚基组成的核心复合物外, 还包含另一个三亚基组成的较小的亚复合物<sup>[8~10]</sup>。

## 2 Elongator 复合物及其HAT活性功能

酵母的Elongator复合物是个由6个亚基组成的

收稿日期: 2005-08-18 接受日期: 2005-07-08

国家自然科学基金(No. 30370316)河南师范大学青年科学基金(No. 20040012)及河南省动物学省级重点学科资助项目

\*通讯作者。Tel: 0431-5269768, E-mail: huangbq@nenu.edu.cn

功能整体, 缺失 Elp3 及任一编码亚基的基因均可导致典型的“*elp* 表型”, 即对延伸抑制物 6-AU、霉酚酸敏感, 一些调控基因的缓慢激活以及对高盐、高温和咖啡因敏感等<sup>[6,10-12]</sup>; 所有这些表型均是突变细胞不能立刻激活在新生长条件下生长所必须的基因所导致的。体外体内实验均表明具有 HAT 活性的 Elongator 可对组蛋白 H3 的 14 位和 H4 的 8 位赖氨酸 (H3 K14, H4 K8) 进行乙酰化修饰<sup>[13,14]</sup>。在体外使 Elp3 HAT 活性减弱的点突变可赋予酵母与 Elongator 亚基基因缺失同样的表型, 表明 HAT 活性为该复合物行使功能所必需<sup>[14]</sup>。细胞在缺失 RPB9 (RNAPII 的一个非必需亚基的编码基因) 或 CTDK1 (RNAPII CTD 激酶 I 的一个亚基编码基因) 或 FCP1 (CTD 磷酸酶编码基因) 并伴随 ELP3 缺失情况下均无法生存, 而且 ELP3 与 GCN5 (SAGA 复合物的催化亚基编码基因, 具有 HAT 活性) 或 SPT20 (SAGA 复合物亚基的编码基因) 共缺失导致严重的综合表型, 但是 ELP3、GCN5 或 SPT20 与 HAT1 (编码目前已知的唯一一种 B 型 HAT) 或其他 HAT 如 HPA2 或 SAS3 等共缺失均无严重的综合表型产生, 表明 Elongator 复合物与 SAGA HAT 复合物在功能上有重叠<sup>[14]</sup>。这些证据均表明 Elongator 复合物在转录中具有功能。

2002 年人 Elongator 复合物在 HeLa 细胞中被分离纯化, 它与酵母该复合物一样均可直接与 RNAPII 相互作用<sup>[15]</sup>。在 HeLa 细胞抽提物中用免疫沉淀法去除 Elongator 复合物后, 抽提物对以染色质为模板的转录速率以依赖乙酰 CoA 的方式降低, 对于裸露的 DNA 模板则没有影响<sup>[16]</sup>。提供了 Elongator 复合物在染色质为模板的转录延伸中有功能的生化证据。

所有这些证据结合在一起似乎表明 Elongator 复合物在染色质模板的转录中有功能是确定无疑的。但令人奇怪的是 Pokholok 等<sup>[17]</sup>运用染色质免疫沉淀实验检测 GAL1 基因的启动子区和编码区均未发现 Elongator 复合物。

因为最初纯化出的 Elongator 复合物是与 RNAPII 和 DNA 模板及 RNA 产物结合在一起的, 因此 Gilbert 等<sup>[18]</sup>运用改进的染色质免疫沉淀实验——RNA 免疫沉淀证明 Elongator 复合物与 RNAPII 一样, 可与全长的新生转录本相结合, 他们的实验提供了 Elongator 复合物作为 RNAPII 延伸复合物的一部分在 RNAPII 转录延伸中有重要功能的直接证据。所有这些证据表明, Elongator 复合物作为一个 HAT 参

与基因转录延伸过程。

### 3 Elongator 复合物仅仅是一个 HAT 吗?

我们实验室以酵母为研究材料, 研究了酵母与人 Elongator 复合物在基因表达调控中的功能, 我们的研究结果显示人 Elongator 复合物的 Elp3 和 Elp4 亚基分别可以显著及部分补偿酵母相应亚基缺失菌株的生长及基因表达延迟缺陷; 人 Elongator 也和酵母的一样可通过乙酰化组蛋白 H3/H4 在转录中发挥功能。但是我们在实验中发现酵母 Elongator 功能并非完全以乙酰化组蛋白 H3/H4 特定赖氨酸为基础。因为组蛋白 H3 K14 和 H4 K8 共同突变并伴随 Elp3 缺失的酵母菌株在乳糖为单一碳源的培养基上不能生存, 但转入酵母 ELP3 基因以后可以挽救其不能利用乳糖的缺陷<sup>[19,20]</sup>, 在此条件下 GAL 基因的表达显然与复合物乙酰化组蛋白 H3/H4 的上述两个(突变)位点无关, 那么酵母 Elongator 复合物是否还存在其他乙酰化位点? 或者是因 Chinenov 等<sup>[21]</sup>所推测的其催化亚基 Elp3 的另一个可能的催化结构域组蛋白去甲基酶活性在起作用呢? 第一种组蛋白脱甲基酶 LSD1 及其在调节基因开启和关闭过程中重要作用的发现<sup>[1]</sup>提示: 酵母 Elongator 也许不仅仅只是一种组蛋白乙酰转移酶, 它可能也是一种组蛋白去甲基化酶。

### 4 小结与展望

组蛋白甲基化、乙酰化等表观遗传修饰对基因表达有重要影响。可逆的组蛋白乙酰化、甲基化平衡分别由两个酶家族 (HAT 和 HDAC 及 HMT 和 HDM) 来维系, 这几个酶家族还作为哺乳动物几个转录复合体的辅因子参与调节细胞增殖和分化。细胞及有机体内组蛋白的乙酰化、甲基化平衡是受到严格控制的, 平衡的打破与某些癌症的发生有关。Elongator 的发现, 证实了 20 世纪 90 年代初转录延伸中需要 HAT 参与的推测。随着对 Elongator 在内的各种组蛋白修饰酶研究的深入, 可能会使我们对乙酰化等表观遗传修饰在真核基因表达调控中的作用有新的认识。具 HAT 活性的 Elongator 在真核生物中 (酵母、植物和人类) 的高度保守性表明它一定具有非常重要的功能, 目前的研究结果已经表明酵母 Elongator 作为一个 HAT 协助 RNAPII 参与整个转录延伸过程。但其功能并非完全以乙酰化组蛋白 H3/H4 已知的两个位点为基础, 那么该复合物还有其他乙酰化位点吗? 它真的具有 Chinenov 等<sup>[21]</sup>所推

测的组蛋白去甲基化酶活性吗？它是如何影响基因表达的？它与其他的转录延伸因子又是如何相互作用的呢？深入研究这些问题，不仅有助于建立Elongator通过表观遗传修饰参与基因表达调控的模式，还有助于更好地理解癌症的发生过程和发展有效的治疗癌症的药物。

### 参考文献 (References)

- [1] Shi Y *et al.* *Cell*, 2004, **119**: 941
- [2] Travers AA. *Cell*, 1992, **69**: 573
- [3] Wasylyk B *et al.* *Eur J Biochem*, 1979, **98**: 317
- [4] Lzban MG *et al.* *Genes Dev*, 1991, **5**: 683
- [5] Tse C *et al.* *Mol Cell Biol*, 1998, **18**: 4629
- [6] Otero G *et al.* *Mol Cell*, 1999, **3**: 109
- [7] Wittschieben BO *et al.* *Mol Cell*, 1999, **4**: 123
- [8] Krogan NJ *et al.* *Mol Cell Biol*, 2001, **21**: 8203
- [9] Li Y *et al.* *J Biol Chem*, 2001, **276**: 29628
- [10] Winkler GS *et al.* *J Biol Chem*, 2001, **276**: 32743
- [11] Fellows J *et al.* *J Biol Chem*, 2000, **275**: 12896
- [12] Frohloff F *et al.* *EMBO J*, 2001, **20**: 1993
- [13] Winkler SG *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**: 3517
- [14] Wittschieben BO *et al.* *EMBO J*, 2000, **19**: 3060
- [15] Hawkes NA *et al.* *J Biol Chem*, 2002, **277**: 3047
- [16] Kim JH *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**: 1241
- [17] Pokholok DK *et al.* *Mol Cell*, 2002, **9**: 799
- [18] Gilbert C *et al.* *Mol Cell*, 2004, **14**: 457
- [19] 李 芬等. *遗传学报*, 2004, **31**: 668
- [20] Li F *et al.* *Mol Genet Genomics*, 2005, **273**: 264
- [21] Chinenov Y. *Trends Biochem Sci*, 2002, **27**: 115

## Elongator Complex, A Novel HAT Involved in Transcription Elongation

Fen Li<sup>1</sup>, Jun Lu<sup>1,2</sup>, Bai-Qu Huang<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>College of Life Science, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China; <sup>2</sup>Institute of Genetics and Cytology, Northeast Normal University, Changchun 130024, China)

**Abstract** Elongator complex, as an important part of elongating RNA polymerasesII (RNAPII) holoenzyme, had the histone acetyltransferase (HAT) Elp3 subunit. It could bind tightly with the hyperphosphorylated form of RNAPII. Evidence showed that Elongator complex plays a crucial role in transcription elongation through chromatin templates; it was the first HAT complex that was found to participate in the transcription elongation. Here we introduced the discovery and a dvances in studies of Elongator complex.

**Key words** Elongator complex; Elp3; histone acetyltransferase; transcription elongation

Received: May 18, 2005 Accepted: July 8, 2005

This works was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30370316), the Foundation of the Youth of Henan Normal University (No.200412) and Key Subject Foundation of Henan Province

\*Corresponding author. Tel: 86-431-5269768, E-mail: huangbq@nenu.edu.cn